

## 線維筋痛症モデルの脊髄後角における痛覚情報伝達機構

田口徹<sup>1)</sup>、歌大介<sup>2)</sup>、坪島功幸<sup>3)</sup>、西条寿夫<sup>3)</sup>

1) 新潟医療福祉大学 理学療法学科

2) 富山大学 医学薬学研究部 応用薬理学教室

3) 富山大学 医学薬学研究部 システム情動科学講座

【背景・目的】線維筋痛症(FM)は全身性の疼痛を主症状とする慢性難治性疾患であり、国内で約200万人の罹患者が推計されている。近年、複数のFMモデル動物を用いた行動薬理実験が精力的に行われ、鎮痛効果を示す薬物がいくつか報告されているが、FMの発症や増悪に関わる神経機構は未解明であり、確立したバイオマーカーや治療法はない。

これまでに我々は生体アミンの枯渇剤であるレセルピンを投与したFMモデル<sup>1)</sup>を用い、FMの末梢神経機構を調べ、以下の知見を得ている<sup>2)</sup>。(1)単一神経記録による電気生理学実験では、痛みに関わる筋C線維侵害受容器の機械反応が増大していた。(2)皮膚でも機械感受性C線維侵害受容器の機械反応は増大したが、その割合が低下しており、末梢侵害受容器レベルでは機械感受性の逆説的な変化が観察された。(3)後根神経節における疼痛関連イオンチャンネル(ASIC1-3, TRPA1, TRPV1, TRPV2, TRPV4, P2X3, Piezo1-2, Nav1.7-1.9)の発現を定量したところ、ASIC3の発現増大がみられた。(4)ASIC3の選択的阻害薬(APETx2)の皮下投与は、モデル動物の皮膚痛覚過敏行動を抑制した。以上より、末梢神経レベルではASIC3チャンネルの発現増大を介したC線維侵害受容器の機械感受性亢進がFMモデルの痛覚過敏に関与すると考えられた<sup>2)</sup>。

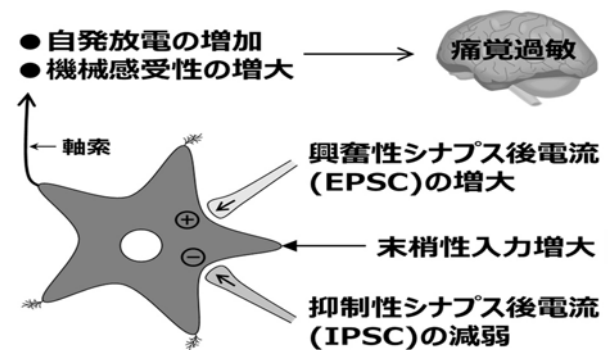
しかしながら、このような末梢性変化が痛覚受容に重要な役割を果たす脊髄後角ニューロンの応答性をどのように変調させるかは不明である。本研究ではこの点を明らかにするため、FMモデル動物の脊髄後角ニューロンの応答性を、正常な脊髄回路網を保った*in vivo*の状態、リアルタイム、かつ体系的に記録し、解析した。

【方法】Furue ら<sup>3),4)</sup>の方法に準じ、脊髄 *in vivo* 標本を作製した。レセルピンまたは溶媒投与終了後 1-7 日目にラットをウレタン麻酔し、脳脊髄定位固定装置に固定した。実体顕微鏡下に胸腰髄を露出し、タングステン電極を L4~L5 腰髄背面から刺入した。脊髄後角ニューロンの細胞外記録およびシナプス入力のパッチクランプを行い、以下の項目を記録・解析した。(1)ニューロンの自発放電、(2)定量的機械刺激に対する発火頻度、(3)自発性興奮性シナプス後電流(EPSC)の振幅と頻度、(4)自発性抑制性シナプス後電流(IPSC)の振幅と頻度。

【結果】(1) FM モデルの脊髄後角表層ニューロンの自発放電は対照群と比較して有意に頻度が高かった。(2)定量的機械刺激に対するニューロンの発火頻度はFMモデルで有意に高く、FMモデルにおいてのみ、ニューロンの自発放電頻度と機械刺激による放電頻度との間に正の相関を認めた。(3) FM モデルでは対照群と比較してニューロンの自発性 EPSC の振幅と頻度が有意に高かった。(4) FM モデルでは対照群と比較してニューロンの自発性 IPSC の振幅と頻度が有意に低かった。

【考察】FM モデルでは脊髄後角表層ニューロンへの興奮性シナプス入力が増大し、逆に、抑制性シナプス入力が増弱することがわかった。

【結論】上述のようなシナプス入力の変化は、ニューロンの自発放電や機械感受性の亢進を介して FM の痛覚過敏を発症する可能性があると考えられる(下図)。



### 【文献】

- 1) Nagakura Y: Biogenic amine depletion causes chronic muscular pain and tactile allodynia accompanied by depression: A putative animal model of fibromyalgia, *Pain*, 146: 26-33, 2009.
- 2) Taguchi T: Peripheral and spinal mechanisms of nociception in a rat reserpine-induced pain model, *Pain*, 156: 415-427, 2015.
- 3) Furue H: Responsiveness of rat substantia gelatinosa neurones to mechanical but not thermal stimuli revealed by *in vivo* patch-clamp recording, *J Physiol*, 521: 529-535, 1999.
- 4) Yoshimura M: *In vivo* electrophysiological analysis of mechanisms of monoaminergic pain inhibitory systems, *Pain*, 158: 85-91, 2017.

【謝辞】本研究は、科研費基盤(B) (JP16H03202)、挑戦的萌芽 (JP16K15338)、AMED-CREST (17gm0810010h0602)、新潟医療福祉大学・研究奨励金の助成を受けて行われた。